FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 49

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

HAEBERLE Claude

né le 5 octobre 1939 à Münster (68)

TRANSLOCATION D'UNE PARTIE DES BRAS LONGS D'UN CHROMOSOME 5 SUR LES BRAS LONGS D'UN CHROMOSOME DU GROUPE D (Bq-, Dq+) CHEZ UN ENFANT ET SA MERE.

Président : Mr J. CLAVERT, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 49

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

HAEBERLE Claude

né le 5 octobre 1939 à Münster (68)

TRANSLOCATION D'UNE PARTIE DES BRAS LONGS D'UN CHROMOSOME 5 SUR LES BRAS LONGS D'UN CHROMOSOME DU GROUPE D (Bq-, Dq+) CHEZ UN ENFANT ET SA MERE.

Président : Mr J. CLAVERT, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens Honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	ARON Claude	Histologie
	BASSET André	Clinique Dermatologique
	BUCK Paul	Chirurgie Infantile
	CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie tropicale
	CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
	CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
	CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
	FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
	GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
	GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
	GROS Charles	Electro-radiologie
	JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
	KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
	KAYSER Charles	Physiologie
	KLEIN Marc	Biologie Médicale
	KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
	LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
	MANDEL Paul	Chimie Biologique
	METZ Bernard	Physiologie Appliquée
	METZGER Henri	Thérapeutique
	MINCK Raymond	Claire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale.
	MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
	NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
	OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
	SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
	SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine Expérimentale
	STAHL Jules	Clinique Médicale B
	STEPHAN Frédéric	Pathologie Expérimentale
	VEDRINE Jean	Stomatologie
	WAITZ Robert	Hématologie
	WARTER Julien	Clinique Médicale A
	WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
	N...	Clinique Neurologique
	N...	Hydrologie
	N...	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
	KARLI Pierre	Biologie Médicale
	MARESCAUX Jean	Histologie
	MARX Charles	Physiologie
	MAYER Georges	Hématologie
	ROHMER Francis	Clinique Neurologique
	SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
	WINCKLER Georges	Anatomie
	WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
	BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
	BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
	CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
	DORNER Marc	Clinique Médicale B
	ISCH François	Clinique Neurologique
	JAHN Henri	Clinique Médicale B
	KIRN André	Hygiène
	LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
	MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
	MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
	APROSIO Norbert	Anatomie
	ASCH Léopold	Clinique Médicale A
	BLOCH Roger	Pharmacologie
	BOCKEL René	Clinique Médicale B
	BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
	EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
	FINCKER Louis	Clinique Médicale B
	GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
	GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
	HERAN Jacques	Pathologie Expérimentale
	ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
	JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
	KEILING Roger	Electro-Radiologie
	KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
	KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
	KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552712_0015

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (Suite)

MM.	KIENY René	Clinique Chirurgicale A
	KREMER Michel	Parasitologie
	LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
	LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
	MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
	MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme	MAYER Simone	Hématologie
MM.	PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
	ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
	ROHMER Albert	Institut de Puériculture
	SACREZ André	Clinique Médicale A
	SCHAFF Georges	Physiologie
	SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
	SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
	SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
	VERGNES René	Physique Biologique
	VINCENDON Guy	Chimie Biologique
	VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
	WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
	WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
	WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A
	WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
	WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M.	PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

AGREGES

MM.	CHAMPY Maxime	Stomatologie
	FRANCK Robert	Stomatologie
	KLOTZ Gilbert	O. R. L.
	MEHL Jacques	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.	BEYER Paul	MM.	KUHLMANN Daniel
	FORSTER Emile		KUNTZMANN Jean
	HOLLENDER Louis		MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

- SERMENT D ' HIPPOCRATE -

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Chers Condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MES PARENTS

Seul leur sacrifice m'a permis
d'étudier la médecine.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CLAVERT

Qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

Nous le remercions pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé.

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SACREZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. JUIF

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.M. LEVY

Qui ont bien voulu s'intéresser à ce travail.

A MES MAITRES

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BEAUVAIS

MEDECIN-CHEF DE SERVICE

DE L'HOPITAL CIVIL DE HAGUENAU

Qui m'a donné l'idée de la présente Thèse.

Il nous a permis de réaliser ce travail en nous faisant généreusement bénéficier de ses conseils éclairés.

A MES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR PICARD-LEROY

CHIRURGIEN-CHEF

A L'HOPITAL CIVIL DE HAGUENAU (1965)

MONSIEUR LE DOCTEUR BEAUVAIS P.

MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE PEDIATRIE

A L'HOPITAL CIVIL DE HAGUENAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR MELENOTTE G.

MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE MEDECINE

A L'HOPITAL CIVIL DE HAGUENAU.

dont j'ai été successivement l'interne.

En témoignage de profond respect et de gratitude.

Le plan de cette étude est le suivant :

1 - Introduction

2 - Etude clinique de l'enfant

3 - Etude caryotypique de l'enfant

4 - Evolution clinique de la proposante

5 - Etude phénotypique et caryotypique de la famille

6 - Etude comparative entre délétion, délétion translocation 4-5 bras court 13-15 et délétion translocation 4-5 bras long 13-15

7 - Discussion

8 - Conclusion

- 1 - INTRODUCTION

Le développement remarquable de la cytogénétique des espèces inférieures a amené des études analogues et comparables de la cytogénétique humaine. La première observation est rapportée par HANSEMAN en 1891. Cet auteur dénombre alors 18, 24 et plus de 40 chromosomes dans trois cellules de tissu humain normal. Cependant ce n'est qu'en 1956 que TSIO et LEVAN, utilisant la culture de tissus et le choc Hypotonique, ont réussi à donner le nombre exact de chromosomes, c'est-à-dire 46.

La formule chromosomique de l'homme et celle de la femme sont les suivantes :

Homme : 44 A (autosomes) + XY (gonosomes)

Femme : 44 A (autosomes) + XX

Le schéma des chromosomes après classement selon un ordre établi et standardisé constitue le caryotype. L'ensemble des études publiées à ce jour permettent d'affirmer la constance du nombre et de la morphologie des divers éléments du caryotype des individus normaux. Cette constance permet l'établissement d'une classification internationale tenant essentiellement des classifications de FORD et LEJEUNE.

Cette classification est fondée sur deux principes :

1 - Les chromosomes sont classés par ordre de grandeur décroissante. Le plus grand portant le n°1, le plus petit le n° 22. La reconnaissance de chacun d'eux est basée sur la longueur relative de l'élément d'une part et sur la position de son centromère d'autre part.

2 - A l'intérieur de chaque groupe les chromosomes sont rangés par ordre de taille décroissante.

Les deux chromosomes X et Y conservent leur appellation classique.

Le document de DENVER définit 7 groupes. Le groupe B (chromosome 4-5) qui nous intéresse plus particulièrement comprend des chromosomes grands à centromère distal. Le chromosome 4 est légèrement plus grand que le chromosome 5. Le groupe D (chromosome 13-15) comprend des chromosomes de taille moyenne à centromère presque terminal. Le chromosome 13 porte des satellites proéminents sur le bras court.

C'est en 1959 que la première abérration chromosomique, désormais classique, est démontrée, celle de la trisomie 21 du mongolisme (LEJEUNE, GAUTIER, TURPIN).

La première translocation chez l'homme est observée 5 mois après (TURPIN, LEJEUNE, LAFOURCADE).

L'intérêt clinique de l'établissement du caryotype est double :

- 1 - un intérêt étiologique
- 2 - un intérêt pronostic.

Devant le tableau d'un enfant malformé ou polymalformé, il est nécessaire de procéder à une analyse caryotypique afin de pouvoir établir une liaison entre la symptomatologie clinique et l'éventuelle abérration caryotypique causale. C'est ainsi que l'analyse caryotypique de l'enfant Régine L. que nous nous proposons d'étudier a mis en évidence une translocation d'une partie des bras longs d'un chromosome 5 sur les bras longs d'un chromosome du groupe B (Bq-, Dq+). L'analyse caryotypique des parents montre la même anomalie chez la mère.

Dans ce travail nous nous proposons d'étudier d'abord la symptomatologie clinique de l'enfant, son caryotype et son évolution clinique puisque nous disposons d'un recul de près de deux ans. Nous étudierons par la suite la symptomatologie, le caryotype des autres membres de la famille et en particulier de la mère.

L'aspect morphologique de l'enfant étant relativement proche d'autres symptômes malformatifs consécutifs à des malformations chromosomiques connues, il nous a semblé utile de procéder à une analyse comparative de ces malformations et en particulier de celles consécutives à une délétion du bras court du chromosome 5, (syndrome du "cri du chat") et celles consécutives à une translocation d'une partie du bras court du chromosome 5 sur un chromosome du groupe D.

La discussion porte essentiellement sur le fait suivant :

l'analogie de l'abérration chromosomique entre la mère et l'enfant ne trouve pas son équivalence clinique complète. Le rôle d'une hémorragie méningée dont était atteint l'enfant à sa naissance est à discuter.

- 2 - ETUDE CLINIQUE DE L'ENFANT

- A - Symptomatologie

Il s'agit d'un enfant de sexe féminin Régine L., née le 17/5/66. Elle est transférée le jour même de sa naissance de la maternité (Docteur Dreyfus) au service de médecine infantile B de Haguenau (Dr. Beauvais) pour des signes de souffrance cérébrale et des signes de post-maturité de trois semaines.

La grossesse s'est déroulée normalement. Aucune maladie, aucune prise de médicaments, aucune radiographie n'ont eu lieu pendant cette période. L'accouchement s'est déroulé normalement. On note cependant un liquide amniotique en excès et très teinté.

Régine est le deuxièment enfant dont le père est âgé de 28ans, la mère de 26ans. Il n'y a pas de consanguinité connue dans la famille. Leur premier enfant de sexe féminin est mort-né le 16/5/1964. le poids de cet enfant mort-né fut de trois kilos. Aucun autre renseignement précis n'a pu être recueilli.

Le poids de naissance de Régine L. est de 3.350 grammes, sa taille de 50 centimètres, son tour de tête de 34 cm, son tour de poitrine de 34,5 cm.

On note de prime abord une cyanose généralisée importante nécessitant une mise sous oxygène, une polypnée accompagnée de tirage sus et sous-sternal et des gémissements. En outre l'enfant présente un encombrement broncho-pulmonaire.

La dysmorphie cranio-faciale de l'enfant frappe également d'emblée. C'est ainsi qu'on note :

- un faciès lunaire
- un hypertélorisme
- une fente palpébrale oblique vers le bas et vers le dehors
- un aplatissement de la base du nez
- une lèvre supérieure en accent circonflexe avec une hypertrophie des columelles
- une glossoptose
- un palais ogival
- des oreilles implantées bas : on note à leur niveau une hyperplasie de l'hélix et de l'anthélix et un pli accessoire dans la conque. L'antitragus est hypertrophique avec prolongement de l'hélix jusque dans le lobule.
- une implantation basse des cheveux

Par ailleurs l'enfant présente un cou court, un cutis laxa léger, des doigts et des orteils boudinnés.

(voir Fig. 1 et 2)

Figure 1

Figure 2

L'auscultation du cœur révèle des bruits assourdis, cependant aucun bruit surajouté n'est à noter.

A l'examen pulmonaire on décèle dans les deux champs des râles diffus traduisant l'encombrement pulmonaire cité ci-dessus.

La palpation abdominale est normale, le foie n'est pas augmenté de volume, la rate n'est pas palpable.

Les organes génitaux externes sont normalement développés.

A l'examen neurologique on note un nystagmus horizontal, un léger stra bisme divergent, les réflexes archaïques sont dissociés. On note en plus une hypotonie généralisée importante.

- B - Examen dermatoglyphique

Le triradius axial droit a subi une légère ascension sans cependant arriver en position T' (voir fig. 3).

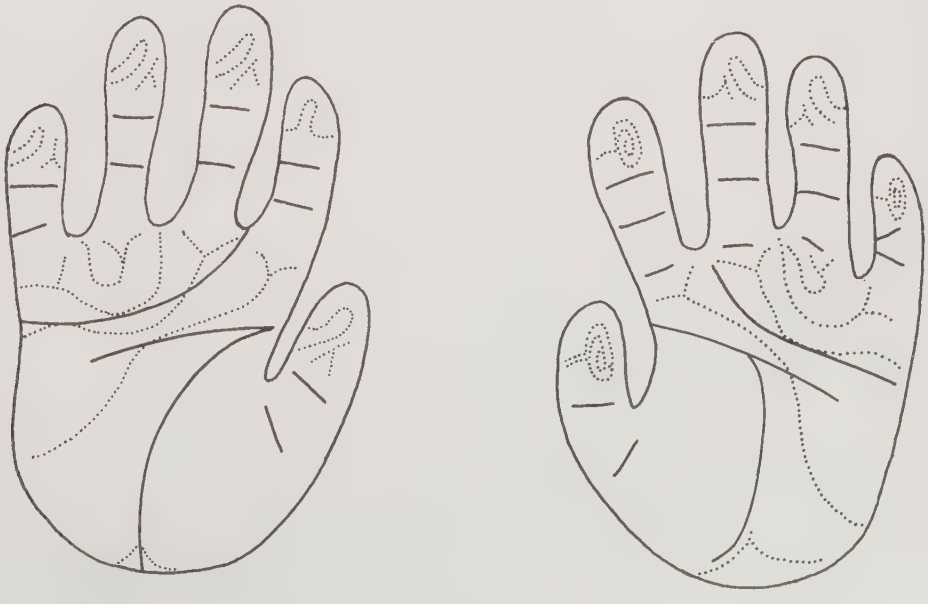


Figure 3

- C - Etude de la chromatine sexuelle

Les cellules de frottis jugaux montrent un corpuscule de BARR.

- D - Examens de laboratoire

1° - examen du liquide céphalo-rachidien :

La ponction lombaire, pratiquée trois jours après la naissance, ramène un liquide rouge, incoagulable. Ce liquide contient 7 cellules et de nombreuses hématies signant l'hémorragie méningée.

2° - examen sanguin :

- groupes sanguins (Dr. Salmon)

O,
Mss, Mi (a-)
CcDee, e + ; C^w-
K -, k+, Kp (a-b+)
Fy (a+b+)
Jk (a+)
Lu (a-)
Se, Le

Gm (1, -2, 4, -8, 10, 11, 12) Inv (-1, -2)
Hp. 2. 1.

- tests de Coombs direct : négatif
- numération de la formula sanguine

= G. R. 5.300.000

= Hb 126 %

= G. B. 15.000

polynucléaires neutrophiles	54 %
polynucléaires éosinophiles	11 %
polynucléaires basophiles	1 %
lymphocytes	25 %
monocytes	3 %
normoblastes	6 %

= Plaquettes 50.000

- B. W. négatif ∅
- séro-diagnostic de la toxo plasmose (recherche par le test de Lyse, réaction de Sabin et Feldmann modifiée) + 1/10
- Electrophorèse des protéines du sang

Protéines totales		68 g pour 1000
Albumine		61 %
Globulines	1	4 %
	2	10 %
	β	11 %
	γ	14 %

- Lipidogramme

Lipides totaux	8,2 g pour 1000
Fraction rapide	45 %
Fraction lente	55 %

- Glycémie vraie 0,94 g/l
- Urée 0,30 g/l
- Cholestérol 2,5 g/l
- Calcium 100 mg/l
- Phosphore 30 mg/l
- Phosphatase alcaline 10 unités Mole

3° - Examen des urines

Les examens successifs des urines n'ont jamais été positifs :

- ni sucre, ni albumine
- le sédiment urinaire est normal
- la recherche d'acide phényl-pyruvique est négative.

Chromatographie des acides aminés urinaires (Pr P. Mandel)
(taux exprimés en mg par 24 heures)

Acide cystéique	2,58
Taurine	-
Hydroxyproline	-
Acide aspartique	2,80
Thréonine	9,80
Sérine	9,20
Glutamine	10,90
Acide glutamique	3,54
Proline	présence
Glycocolle	12,50
Alanine	10,60
Valine	0,55
Méthionine	-
Isoleucine	-
Leucine	0,61
Tyrosine	2,09
Phénylalanine	0,70
Acide B-aminoisobutyrique	-
Diaminés	5,40
Tryptophane	0,60
Cystine	présence
Méthyl-histidine	-
Arginine	-
Ac. B et Y-aminobutyriques	4,26

Dosage des catécholamines urinaires

- volume urinaire : 260 ml

Adrénaline	17 γ/24 h.
Noradrénaline	29 γ/24 h.
Créatinine	0,09 g/24 h.

- E - Examens radiologiques (Dr Kieffer)

1° - Thorax : image cardio-pulmonaire sans particularités.

2° - Colonne vertébrale : on note une très légère scoliose dorsale dextroconvexe compensée par une légère scoliose lombaire sinistro-convexe.

Membres inférieurs et supérieurs sans particularités.

3° - Crâne (face, profil) sans particularités.

4° - Urographie :

- à vide : on note aucune opacité calculiforme sur l'aire de projection des voies urinaires

- après opacification par voie intra-musculaire : la vessie est régulière et sans anomalie. Cependant l'arbre urinaire supérieur est insuffisamment opacifié pour pouvoir tirer une conclusion.

5° - Transit : transit œsophagien normal. Pas de reflux gastro œsophagique, passage duodénal facile. Transit régulier dans le grêle. Cadre colique normal.

- F - Electrocardiogramme

Les différents électrocardiogrammes pratiqués n'ont montré aucune anomalie.

- G - Electroencéphalogramme (Dr C. Isch)

Les tracés mettent en évidence une activité de base bien organisée. Il n'y a pas de signe net de localisation bien que l'activité soit

parfois un peu plus voltée à droite qu'à gauche.

Il n'y a pas d'activité paroxystique de type comitial.

- H - Examen Ophtalmologique (Dr Heitz)

Importante hyperhémie conjonctivale.

Papilles normales.

Taches de Brushfield dans les deux iris.

Très importante congestion veineuse avec signes de croisement artério-veineux. "veines en boudin".

- I - Examen O.R.L. (Dr E. Dillenschneider)

L'ensemble des signes sonographiques sont dans les limites de la normale. On note cependant un "dichotomous signal" qui est la reprise de la phonation sans attaque glottique, après un arrêt pendant un intervalle bref de 0,2 à 0,6 sec.

Le son fondamental est normal. Sa fréquence est comprise entre 380 et 570.

La richesse harmonique est très grande : on dénombre 21 harmoniques.

Les zones formantielles se situent aux niveaux normaux.

L'attaque est rapide, progressive et stable.

Le cri ne se fait qu'en expiration.

On ne note pas de vibrato (modulation de nature plus fine et d'apparition plus tardive).

L'intensité moyenne est bien tenue, ce qui prouve l'existence d'un

contrôle pneumo-phonique harmonieusement développé.

Le cri vocalique est fort et bien timbré dans l'ensemble. Le phénomène de "cri inspiratoire - expiratoire" n'a pas été retrouvé (Fig. 4).

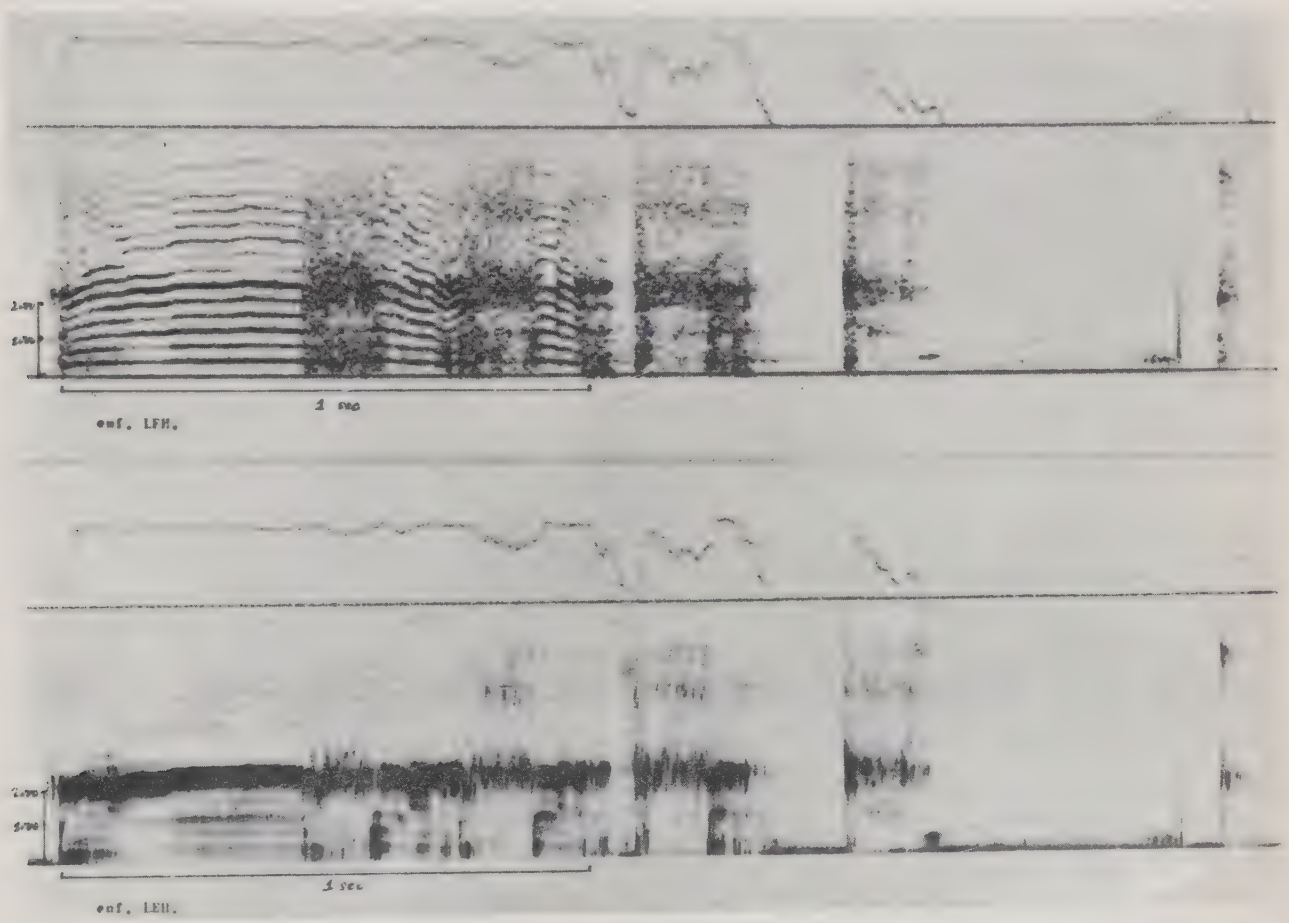


Figure 4

Légende : on note dans la première seconde trois cris vocaliques suivis de trois coups de glotte.

En haut : la ligne de l'intensité moyenne, en dessous représentation spectrale du fondamental (460 Hz), avec ses harmoniques.

En bas : la même ligne de l'intensité moyenne avec en dessous l'analyse du spectre sonore faisant mieux ressortir les zones de renforcement (essentiellement 2000 Hz), des différents harmoniques

- 3 - ETUDE CARYOTYPIQUE

Effectuée à l'Institut d'Embryologie (Directeur Pr J. CLAVERT) par le Dr Y. RUMPLER, Dr J.V. RUCH

L'étude chromosomique a été effectuée à partir de trois cultures de leucocytes du sang circulant et d'une culture de fibroblastes provenant d'une biopsie cutanée. L'analyse a été faite selon la technique de De Grouchy.

Toutes les cellules examinées montrent la même anomalie de structure :

- un chromosome du groupe D augmenté de taille
- il manque un chromosome de groupe B
- il existe un chromosome supplémentaire dans le groupe C.

Parmi les nombreuses cellules examinées, nous avons observé 21 plaques équatoriales où le chromosome anormal du groupe D est associé par ses satellites avec un ou plusieurs autres chromosomes, soit du groupe D soit du groupe G.

Pour déterminer si le chromosome moyen surnuméraire provient d'un chromosome de la quatrième ou de la cinquième paire nous avons suivi la méthode du "flou statistique". Un chromosome peut être représenté par un point ayant comme coordonnées la longueur relative et l'indice centromérique. Les points représentant les mêmes chromosomes de différents caryotypes se groupent en des "zones de concentration". Pour 53 cellules métaphasiques étudiées, les trois chromosomes non remaniés du groupe B se sont répartis en deux zones dont l'une a une surface double de celle de l'autre. La plus forte concentration de points correspond aux coordonnées

du chromosome 4. Parmi les 3 chromosomes non remaniés, il y a deux chromosomes 4 et un chromosome 5. (voir Fig 5).

Nous avons conclu à une translocation d'une partie des bras longs d'un chromosome de la 5e paire sur les bras longs d'un chromosome D.

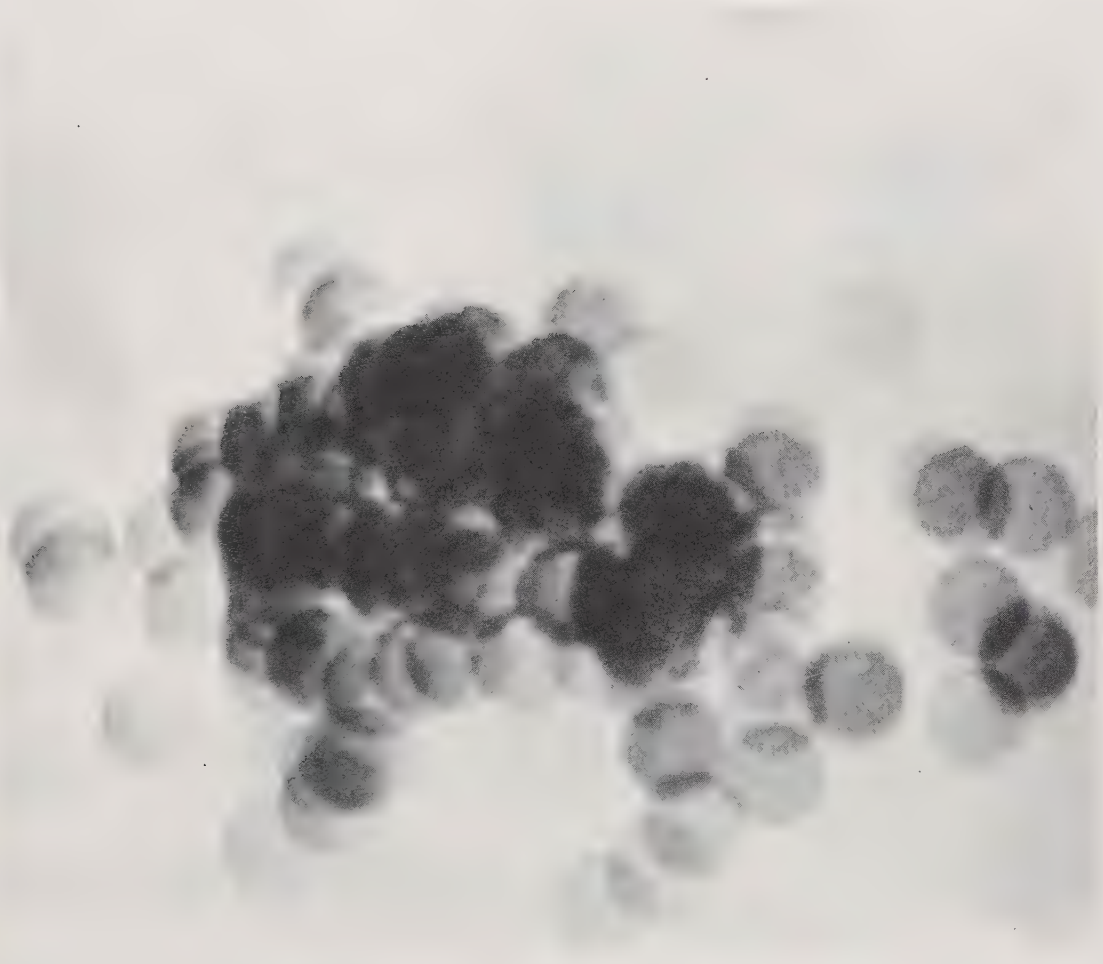


Figure 5 : méthode du "flou statistique".

FiG. 5 : Caryotype de la proposante : translocation Bq- Dq+

- 4 - EVOLUTION CLINIQUE DE LA PROPOSANTE

L'évolution clinique immédiate de l'enfant est favorable. Une réanimation médicale a dû être cependant entreprise dès sa naissance. Il semble que cette réanimation a été nécessaire surtout du fait de l'hémorragie méningée. Elle a consisté en une désobstruction par aspiration des voies aériennes, en une oxygénothérapie, antibiothérapie et une thérapeutique tonicardiaque. En outre un gavage par sonde est nécessaire jusqu'au 10/6/1966 c'est-à-dire jusqu'à l'âge de trois semaines.

A la sortie de la clinique l'enfant est âgé de deux mois et cinq jours. On note à ce moment là un retard psychomoteur important : l'enfant ne sourit pas, ne suit pas du regard, ne soulève pas la tête. Une hypotonie importante persiste. Les réflexes archaïques sont présents. Le développement staturo-pondéral est relativement satisfaisant : l'enfant pèse 4.550 g, sa taille est de 54 cm, son tour de tête de 37,5 cm.

L'enfant est revu le 14/9/1966, âgé alors de 4 mois. Son développement staturo-pondéral est toujours satisfaisant : l'enfant pèse 5.830 g, sa taille est de 60,5 cm, son tour de tête de 39 cm. Le retard psychomoteur semble s'accentuer : l'enfant ne tient pas encore la tête, ne joue pas, ne suit pas du regard. Son cri est toujours éteint. On note cependant une ébauche de sourire.

Lorsque l'enfant est revu pour la deuxième fois il est âgé de 9 mois. L'enfant sourit, suit du regard, commence à jouer avec les objets, il tient sa tête mais ne se tient pas assis. Il ne répond pas à l'appel. Son cri est très éteint et l'hypotonie est toujours très importante. Le reste de

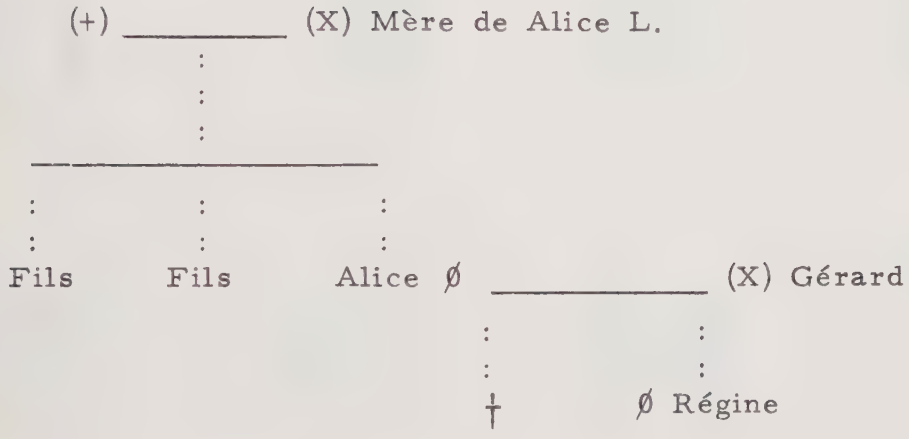
l'examen clinique ne montre rien de particulier.

A l'âge de 15 mois un électroencéphalogramme a été pratiqué (Pr Rohmer). Cet électroencéphalogramme montre sur les tracés de repos et pendant les périodes de calme une activité électrique un peu trop lente compte tenu de l'âge de l'enfant. Sur une oscillation lente de la ligne de base avec rythmes lents postérieurs se superpose une activité alpha et théta peu abondante. Il n'y a pas de signes de focalisation ni de latéralisation. Pas de phénomènes paroxystiques.

A l'âge de 20 mois le retard psychomoteur est considérable : l'enfant ne se tient pas debout, son hypotonie est très importante. Il ne joue pas, n'associe pas les mots. Il ne fait qu'ébaucher certains mots simples comme "papa, maman". Il se tient cependant assis mais laisse fréquemment tomber sa tête. Sa dentition est normale (14 dents).

- 5 - ETUDE PHENOTYPIQUE ET CARYOTYPIQUE DE LA FAMILLE

- A - Arbre généalogique



Ø : caryotype anormal : translocation bras long 5 bras long 13

(X) : caryotype normal

† : enfant mort-né

- B - Etude caryotypique

- 1 - Chez la mère

L'étude chromosomique a été effectuée à partir de 3 cultures de leucocytes du sang circulant. 187 cellules ont été examinées. Cette étude montre la même anomalie chromosomique que chez l'enfant. Il s'agit d'une translocation Bq-, Dq+ (voir photo 6).

- 2 - Chez les autres membres de la famille

L'examen chromosomique chez le père, le grand-père maternel et la grand-mère paternel n'a pas montré d'anomalies caryotypiques.

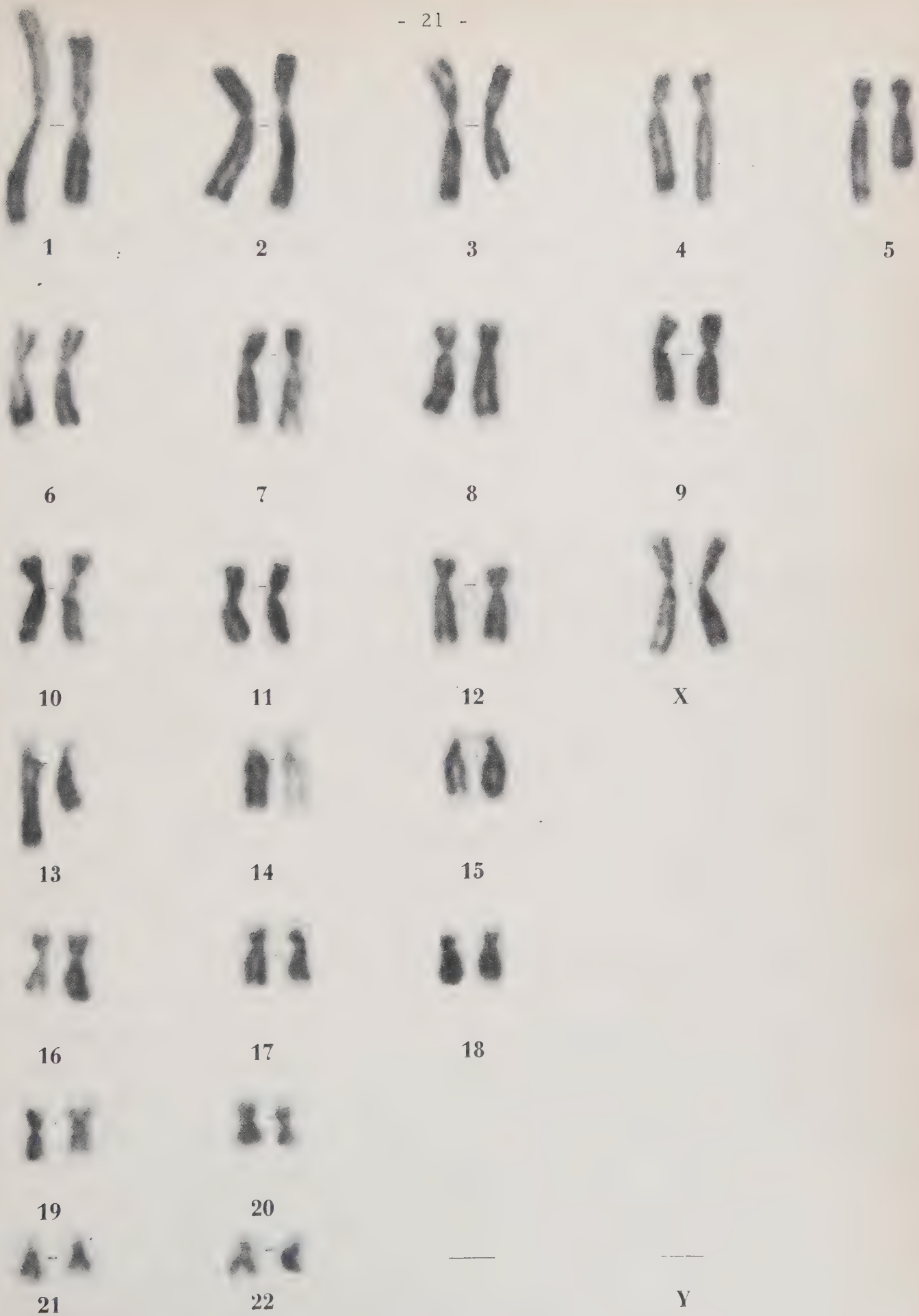


Fig. 6 : translocation Bq-, Dq+

- C - Etude morphologique de la mère

La mère présente la même anomalie caryotypique que l'enfant, elle présente une analogie morphologique certaine. Cependant la symptomatologie semble être plus atténuée. Son faciès est arrondi, ses oreilles présentent les mêmes anomalies anatomiques, sont également implantées bas. La lèvre supérieure est en accent circonflexe. Elle présente un hypertélorisme assez marqué. Son palais est ogival.

Un examen psychologique a été pratiqué chez elle (Dr Verner). La conclusion est la suivante :

- échelle d'intelligence de Wechsler-Bellevue :

intelligence moyenne. Le rendement est irrégulier mais sensiblement équivalent sur le plan verbal et pratique. Les connaissances générales, le raisonnement arithmétique et les aptitudes mnésiques sont médiocres le niveau de compréhension est très faible, mais le raisonnement abstrait est moyen. Les aptitudes pratiques sont médiocres mais l'organisation perceptuelle est très bonne, et à cette épreuve le sujet se montre très rapide.

Détérioration mentale pathologique de 27 % à l'index de Wechsler avec profil très irrégulier.

- Du point de vue affectif, on note un blocage anxieux qui n'est pas surmonté à l'enquête. La pensée est assez bien adaptée au réel mais banale. La précision formelle est légèrement abaissée. La formulation verbale est assez stéréotypée et laconique. Blocage anxieux dans les situations de brusques tensions émotionnelles et extériorisation d'une impulsivité incontrôlée et de type épileptoïde quand la tension émotionnelle est prolongée.

Préoccupations hypocondriaques vagues.

Le Q.I. de la mère est à l'échelle complète de 91.

- D - Etude morphologique du père

L'aspect morphologique du père est normal. Un examen psychologique a également été pratiqué sur lui (Dr Verner) : niveau intellectuel subnormal au rendement assez homogène. Pas de détérioration mentale pathologique à l'index de Wechsler.

Du point de vue des fonctions affectives : protocole de sujet anxieux, exprimant des préoccupations stéréotypées d'ordre sexuelle avec vraisemblablement angoisse de culpabilité.

Son Q. I. est à l'échelle complète de 90.

- E - Etude dermatoglyphique chez la mère

Les dermatoglyphes ne montrent aucune anomalie.

- F - Etude de la chromatine sexuelle chez la mère

Les cellules de frottis jugaux montrent un corpuscule de BARR chez la mère comme chez l'enfant.

- G - Etude des groupes sanguins chez la mère et le père

Voir graphique n° 7

Gérard	Alice
O, Le (a- b+)	B, Le (a- b+)
MNss, Mi (a-)	Mss, Mi (a-)
P1, CCDee, e+, C^w-	P1, CCDee, e+, C^w-
K-, k+, Kp (a-b+) Fy (a+ b+) Jk (a+) Lu (a-)	K-, k+, Kp (a- b+) Fy (a+ b+) Jk (a+) Lu (a-)
Se, Le	Se, Le
Gm (1, -2, 4, 8, 10, 11, 12) Inv (-1, -2) Hp. 2.2.	Gm (-1, -2, 4, 8, 10, 11, 12) Inv(-1, -2) Hp. 2.1.

Graphique n° 7

- H - Probabilité quant à une descendance ultérieure plus importante des deux progéniteurs

La mère est porteuse d'une délétion translocation.

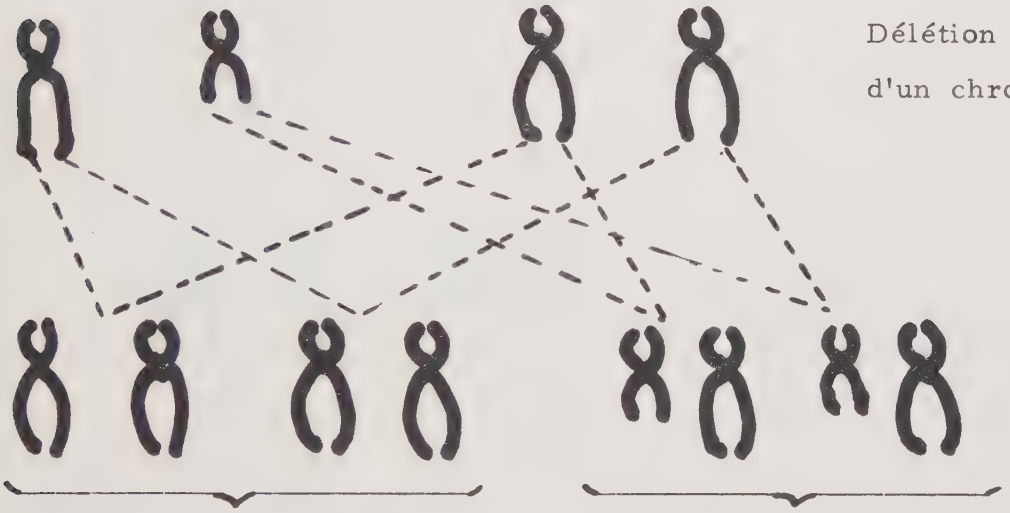
Lors d'une procréation avec un sujet dont le caryotype est normal on peut observer un des quatre caryotypes suivants :

1 -	chromosome 5 normal chromosome 13 normal	caryotype normal
2 -	chromosome 5 anormal chromosome 13 normal	délétion du bras long du chromosome 5 Monosomie partielle
3 -	chromosome 5 normal chromosome 13 anormal	translocation : Trisomie partielle
4 -	chromosome 5 anormal chromosome 13 anormal	cas de délétion translocation, caryotype de la mère et de l'enfant.

(voir graphique n° 8)

La mère a statistiquement 25 % de chances d'engendrer un enfant normal.

Les possibilités au niveau de la 5e paire de chromosomes sont les suivantes :

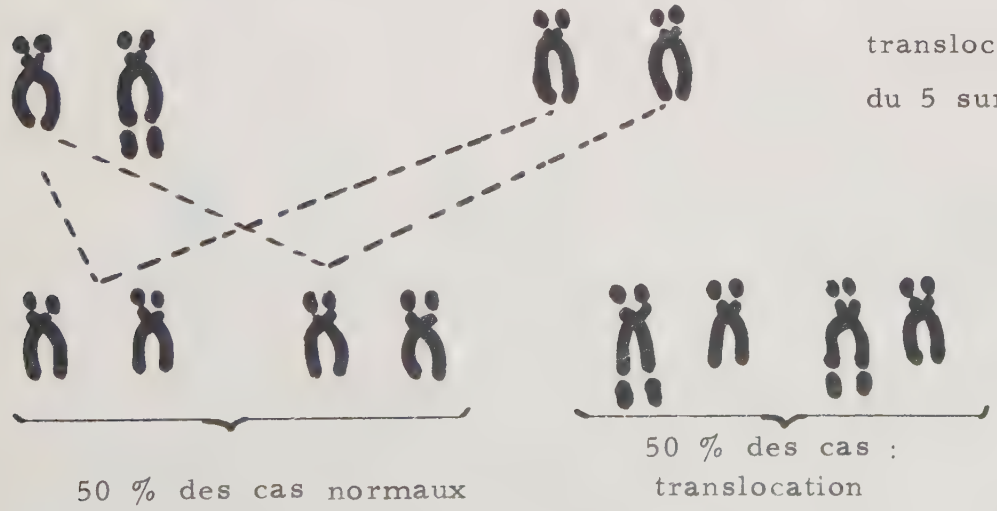


Délétion d'un bras long d'un chromosome 5

50 % normal

Délétion bras long 50 %

Pour la 13e paire les possibilités sont identiques



translocation du bras long du 5 sur le chromosome 13

50 % des cas normaux

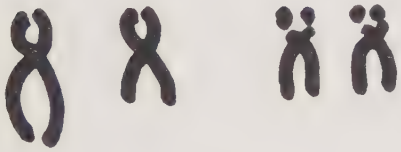
50 % des cas : translocation

Graphique n° 8

Les quatre caryotypes possibles peuvent donc être schématisés de la manière suivante :

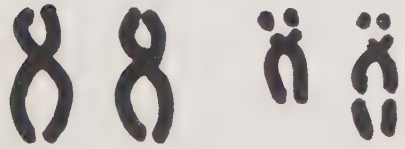
5e paire normale — 13e paire normale

caryotype normal



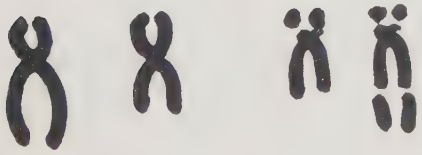
Délétion 5e paire — 13e paire normale

Délétion du bras long du chromosome 5
Monosomie partielle



5e paire normale — Translocation 13e paire

Trisomie partielle



Délétion - translocation

Caryotype de l'enfant et de la mère

Graphique n° 9

- 6 - ETUDE COMPARATIVE ENTRE DELETION, DELETION TRANSLOCATION 4-5 BRAS COURT ET DELETION TRANSLOCATION 4-5 BRAS LONG 13-15.

Outre les cas de délétion translocation du bras court du chromosome 5, de nombreux cas de délétion de ce bras court sont connus. Ces cas constituent une entité clinique maintenant bien définie : la maladie du "cri du chat". D'autre part, de nombreux auteurs ont décrit des régions hétérochromatiques au niveau des chromosomes du groupe B.

FERGUSON, SMITH décrivent en 1962 de nombreuses constrictions secondaires dans le tiers du milieu du bras long des chromosomes 4 et 5.

SAKSELA et MOORHEAD décrivent en 1964 des constrictions au niveau du bras court du chromosome 5 et au niveau de la portion proximale du bras long du chromosome 4. En outre, de nombreux mutagènes chimiques causent des cassures chromosomiques et ces cassures adviennent plus fréquemment au niveau des régions hétérochromatiques.

COHEN, SHAW, CRAIG montrent en 1963 que les leucocytes humains sous l'influence de la streptonigrine et de la mitomycine tendent à avoir une distribution organisée des cassures chromosomiques. Les résultats de ces expériences ont été analysés pour le groupe de chromosomes B.

Des expériences analogues ont été menées par Madame JOELLE J. et BOUE M.M. et BOUE A..

Ces auteurs ont observé des altérations chromosomiques induites par le virus de la rubéole. L'inoculation du virus a été pratiquée soit au stade de la culture organotypique avant l'établissement de souche cellulaire soit sur des souches cellulaires déjà établies depuis plusieurs passages. A la suite de cette inoculation des cassures nettes d'une chromatide ou de deux du même chromosome ont été observées dans 43 % des cas (180 métaphases ont été analysées). Ces cassures prédominaient sur les chromosomes 2, 4-5, et moyens. Cependant, aucun réarrangement chromosomique n'a pu être observé. D'autre part des lésions chromosomiques consécutives à des infections (rougeole et varicelle) ont été mises en évidence chez l'homme (NICHOLS W.W., LEVAN A., HALL B., OSTERGREN G.).

Du point de vue clinique une analyse comparative a été effectuée par WOLF U. ; cette analyse clinique comparative porte sur la maladie du "cri du chat" (délétion bras court du chromosome 5) et sur une translocation 5 bras court-13. Nous nous proposons d'ajouter à cette synthèse l'observation clinique relevée à propos de notre malade. Il faut cependant souligner la valeur relative de cette synthèse puisque nous ne disposons que d'un seul cas connu dans la littérature.

	Cri du Chat	Translocation du bras court 5-13	Translocation du bras long 5-13
Retard intellectuel	+	+	+
Cri du chat	+	+	-
Formes ovalaires du visage	+	-	+
Micro-céphalie	+	+	-
Micro-rétrognathie	+	+	-
Hypertélorisme	+	+	+
Epicanthus	+	-	+
Strabisme	+	+	+
Oreilles implantées bas	+	-	+
Palais ogival	+	+	+
Hypotonie	+	+	+
Hypermoticité	+	+	-
Brachymétacarpe	-	+	+
Protusion maxillaire	-	+	-
Cyphose scoliose	-	+	+
Genou valgum	-	+	-
Pes cavus	-	+	
Sensibilité douloureuse diminuée	-	+	-

Il semble ressortir de ce tableau une certaine analogie morphologique des différents symptômes. Cependant, la discordance clinique avec le syndrome du "cri du chat" est essentielle en ce qui concerne le cri et l'analyse sonographique.

LEJEUNE, LAFOURCADE et BERGER ont schématisé dans un tableau la symptomatologie de la maladie du "cri du chat". 21 cas ont été analysés. Le symptôme le plus fréquemment rencontré est celui du cri (20 fois).

D'autre part ce sont les travaux de LIND J. qui mettent l'accent sur l'étude sonographique. En outre une analyse sonographique comparative a été faite par GREINER G.F. et DILLENSCHNEIDER E. . Cette analyse porte sur l'étude du "cri du chat", du cri de l'enfant normal et du cri du petit chat. Nous nous proposons d'y associer l'étude du cri de l'enfant Régine L. (voir tableau n° 10 et photo n° 11).

Sur ce tableau on peut constater une discordance nette entre les deux cas étudiés. Il faut cependant y adjoindre deux caractéristiques graphiques importantes.

- le cri "inspiratoire expiratoire" : une partie du cri étant alors émis d'une part en inspiration et d'autre part en expiration. Ce phénomène relevé dans le syndrome du "cri du chat" n'a pas été retrouvé sur les tracés des enregistrements sonographiques de notre cas.

- le "dichotomous" qui semblerait pathognomonique du "cri du chat" a été retrouvé à plusieurs reprises sur nos tracés.

En conclusion la voix n'est pas tout à fait normale mais il n'est pas non plus possible de l'identifier à un "cri du chat". (voir photo n°11).

TABLEAU n° 10

	Cri du chat	Cri de la translocation bras long 5 - 13	Cri normal
Son fondamental	720 - 900 (fréquence)	380 - 770	400 - 520
Richesse des harmoniques	peu importante quelques turbulences	très grande pas de turbulences	très grande pas de turbulences
Zones formentielles	situation au niveau des fréquences les plus graves	situation au niveau normal	---
Attaque	très progressive	rapide, progressive stable	rapide, progressive stable
Intensité moyenne	normale	normale	normale

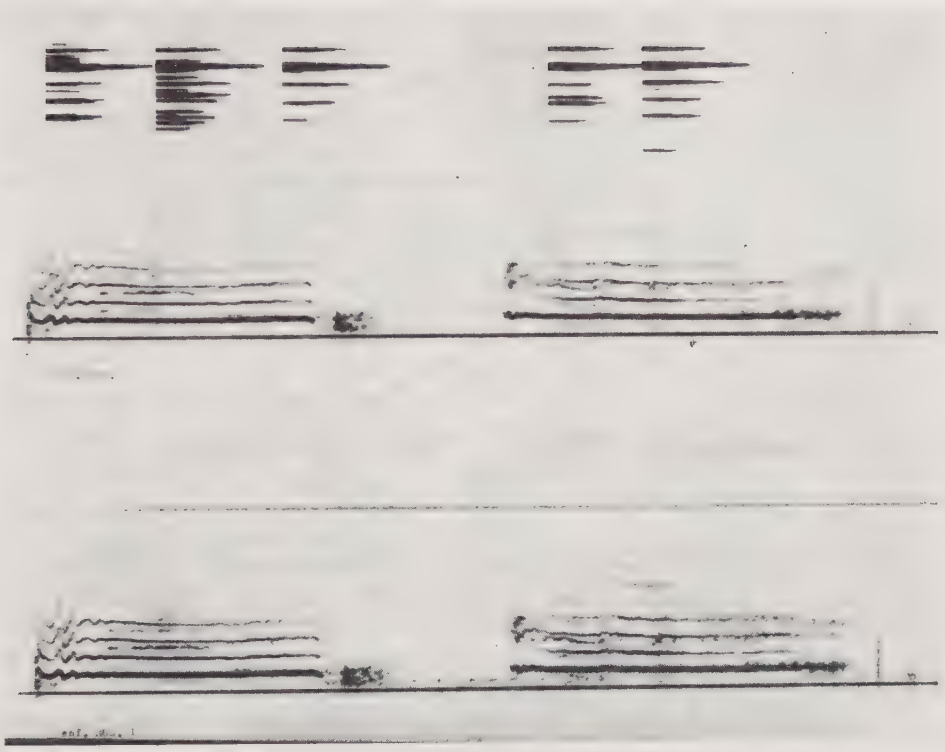


Figure n° 11 : Sonograms : Syndrome du "cri du chat"

- 7 - DISCUSSION

La mère présente la même anomalie chromosomique que l'enfant. Cependant, la symptomatologie clinique semble nettement plus atténuée chez la mère. L'analogie se caractérise essentiellement sur le plan morphologique et consiste en :

- un faciès arrondi
- un hypertélorisme
- des oreilles implantées bas et malformées
- une lèvre supérieure en accent circonflexe.

Sur le plan psychomoteur l'enfant semble être beaucoup plus atteint. Plusieurs faits peuvent être invoqués pour l'explication génétique et clinique de cette discordance.

A - La souffrance cérébrale consécutive à l'hémorragie méningée néo-natale.

B - Le déficit mental des deux progéniteurs dont les Q.I. respectifs sont de 92 chez la mère et de 90 chez le père.

C - Lors du réarrangement chromosomique une perte minime de matériel génétique a pu se produire.

D - La possibilité d'une aneusomie de recombinaison au cours de la méiose chez la mère.

Dans ce cas la déficience n'est pas nécessairement accompagnée d'un changement morphologique du chromosome.

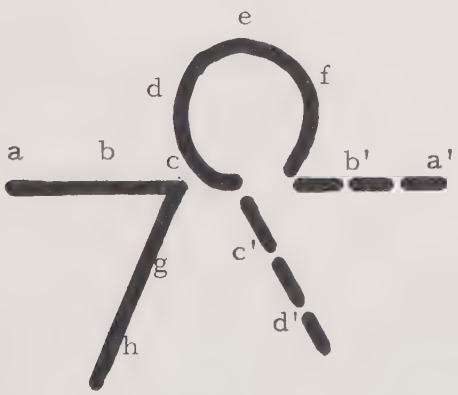
Deux conditions sont cependant requises :

1° - La séquence génétique pour le fragment transloqué doit rester la même par rapport au centromère.

2° - Les fragments remaniés non transloqués doivent être de taille sensiblement égale pour les deux chromosomes.

Cette éventualité est à envisager dans le cas d'une translocation intercalaire du fragment du chromosome 5 dans le bras long d'un chromosome D.

Il y aurait alors formation d'une boucle d'appariement et échange de fragments dans cette boucle. Ce processus peut conduire à un remaniement du contenu génétique sans remaniement morphologique apparent du chromosome (voir Fig. n° 12, 13 et 14).



Délétion bras long chromosome 5

Chromosome 13 remanié formation d'une boucle

Figure 12

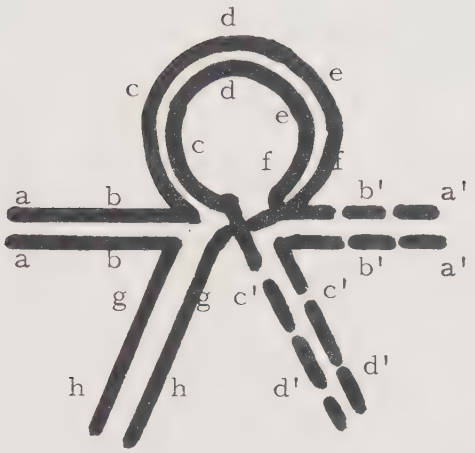


Figure n° 13.

Au moment de la méiose (représentation de deux chromosomes pour simplifier le schéma), association méiotique des chromosomes 5 normal et 5 porteur de délétion : 13 normal et 13 porteur de l'insertion.

Formation d'une boucle d'appariement contenant le segment C. D. E. F..

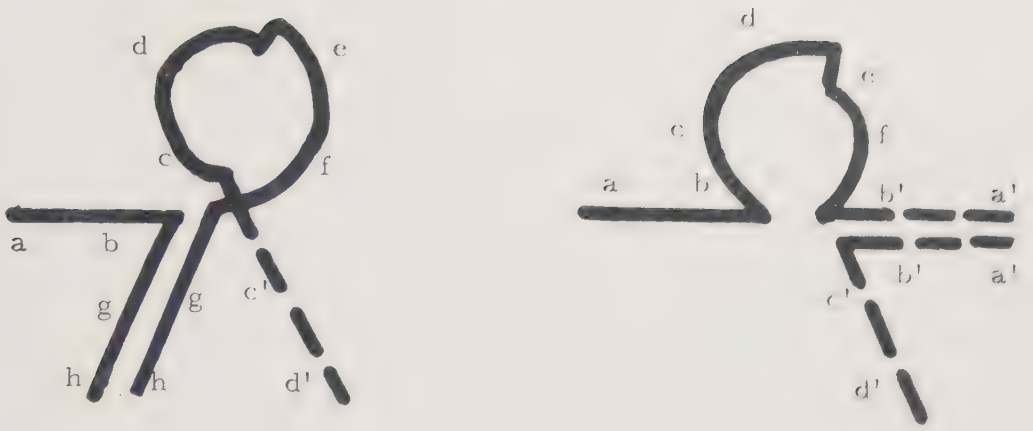


Figure n° 14.

Production d'une aneusomie de recombinaison par échange de chromatides à l'intérieur de la boucle.

L'aneusomie résultante correspond à une duplication et à une déficience dont l'importance est égale à la longueur des segments terminaux non remaniés a' b' et g h. Si ces segments terminaux non remaniés sont approximativement d'égale longueur l'aneusomie résultante ne se traduit par aucun changement morphologique décelable.

- 8 - CONCLUSION

Cette translocation d'une partie d'un bras long du chromosome 5 sur un chromosome du groupe D, que nous venons d'étudier, n'a jamais été décrite auparavant. Il ressort cependant de notre étude qu'aucun signe clinique spécifique ne peut être pour l'instant rattaché à cette abérration chromosomique. Seule l'étude caryotypique permet d'établir un lien précis entre l'abérration chromosomique d'une part et la symptomatologie d'autre part.

Cette étude caryotypique permet également d'établir une statistique en ce qui concerne la descendance. Elle permet d'évaluer les chances que peuvent avoir les parents d'engendrer un enfant normal. Ces chances sont au maximum de 50 % dans les cas de délétion simple.

Dans notre cas (délétion-translocation) ces chances sont de 25 %.

VU
STRASBOURG, le 15 Mai 1968
Le Président de Thèse
Signé : J. CLAVERT

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 15 Mai 1968
LE DOYEN de la FACULTE DE MEDECINE
Signé : J. CLAVERT

BIBLIOGRAPHIE

1 - BACH CH., GAUTIER M., SCHAEFFER P., MOSZER M..

La maladie du cri du chat : une observation anatomo-clinique
Ann. de Pédiatrie n° 612 - 44e année - page 87.

2 - GREINER G.F. et DILLENSCHNEIDER D..

Etude sonographique et comparative du syndrome du "Cri du chat"
J.F. O.R.L., 16, 1967, n° 2, page 115.

3 - GROUCHY J. de, ROUBIN M..

Microtechnique pour l'étude des chromosomes humains à partir d'une culture de leucocytes sanguins.
Annales de génétique, 7, 45.

4 - LEJEUNE J., BERGER R..

Sur deux observations familiales de translocation complexe.
Ann. de Génétique, Vol. 8, 1965, n° 1, p. 21 à 30.

5 - LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R..

Les abérrations autosomiques. 20ème Congrès Ass. des Pédiatres de langue française.
Nancy, 1965, p. 139-204.

6 - LEJEUNE J.

Les conséquences méiotiques des remaniements chromosomiques.
Annales de Génétique, Vol 8, 1965, page 10 G.

7 - NICHOLS W.W., LEVAN A., HALL B., OSTERGREN G. cité par TURPIN R., LEJEUNE J. dans les Chromosmes humains p. 214

Measles associaled chromosomes breakage Preliminary communication
Héréditas 48, 1962, p. 367-370.

8 - SCHNEEGANS E., ROHMER A., LEVY-SILAGY J., RUMPLER Y., RUCH J.V., GERLINGER P..

Un cas de maladie du cri du chat. Délétion partielle du bras court du chromosome 5.
Pédiatrie T. 21, n° 7, p. 823 à 834.

9 - TURPIN R., LEJEUNE J.

Les chromosomes humains (caryotype normal et variations pathlogiques).
Gauthier-Villars, 1965, p. 58.

10 - VUORENKOSKI V., LIND J., PARTANEN J.T., LEJEUNE J., LAFOURCADE J. and WASZ-HOCKERT O..

Spectrographic analysis of cries from children with maladie du "cri du chat"
Ann. Paedriat. Fenn., 1966, p. 174 à 180.

11 - WOLF U., REINWEIN M., GEY W..

Freiburg syndrome du "cri du chat" avec translocation 5 D2.
Humangenetik, 1966, 2-1, p. 63 à 67.

TABLE DES MATIERES

Pages

- 1 - INTRODUCTION 2

  - La formule chromosomique de l'homme et de la femme 2
  - Classification des chromosomes 3

- 2 - ETUDE CLINIQUE DE L'ENFANT 5

  - A - Symptomatologie 5
  - B - Etude dermatoglyphique 8
  - C - Etude de la chromatine sexuelle 9
  - D - Examens de laboratoire 9
  - E - Examens radiographiques 12
  - H - Examen ophtalmologique 13
  - I - Examen O.R.L. 13

- 3 - ETUDE CARYOTYPIQUE 15

- 4 - EVOLUTION CLINIQUE DE LA PROPOSANTE 18

- 5 - ETUDE PHENOTYPIQUE ET CARYOTYPIQUE DE LA FAMILLE 20

  - A - Arbre généalogique 20
  - B - Etude caryotypique
    - a - chez la mère 20
    - b - chez les autres membres de la famille 22
  - C - Etude morphologique de la mère 22
  - D - Etude morphologique du père 23
  - E - Etude dermatoglyphique chez la mère 23
  - F - Etude de la chromatine sexuelle chez la mère 23
  - G - Etude des groupes sanguins chez la mère et le père 24
  - H - Probabilité quant à une descendance ultérieure plus importante des deux progéniteurs 24

- 6 - ETUDE COMPARATIVE ENTRE DELETION, DELETION TRANSLOCATION 4-5 BRAS COURT et DELETION TRANSLOCATION 4-5 BRAS LONG 13-15 27

- 7 - DISCUSSION 33

- 8 - CONCLUSION 37

BIBLIOGRAPHIE 38

imp. j. rubrecht - nancy